

El índice glucosa/insulina en ayuno y los niveles de insulina 2-h postcarga de glucosa, son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2

Martha Rodríguez-Morán,* Fernando Guerrero-Romero**

Recepción versión modificada 29 de septiembre de 1999; aceptación 07 de octubre de 1999

Resumen

Para determinar si los valores bajos de la proporción G/IA y los niveles séricos elevados de insulina 2-h postcarga oral de 75 g de glucosa (2-h PG) son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2, se llevó a cabo un estudio prospectivo que inició en marzo de 1997, en el que se integraron 96 personas sanas, seleccionadas al azar entre la población general de Durango, México, que se asignaron a dos grupos: 1) grupo de riesgo: cuyos integrantes tenían tanto el valor de la proporción G/IA como el de insulina 2-h PG dentro del primero y cuarto cuartil de la distribución, y 2) grupo control: cuyos integrantes tenían dichos valores en el segundo y tercer cuartil de la distribución. La historia familiar de diabetes (riesgo relativo -RR- 10.1; IC_{95%} 2.7-15.8, $p < 0.01$), la intolerancia a la glucosa (RR 9.8; IC_{95%} 1.7-13.4, $p < 0.01$), la obesidad abdominal (RR 6.1; IC_{95%} 1.5-10.1, $p < 0.01$), los valores bajos de la proporción G/IA y elevados de insulina 2-h PG (RR 3.3; IC_{95%} 1.4-8.2, $p < 0.05$) fueron predictores del desarrollo de diabetes. Los valores críticos, para considerar como predictor de diabetes tipo 2, a la proporción G/IA y a los niveles de insulina 2-h PG, fueron de 4.0 y 180 μ UI/ml, respectivamente.

En conclusión, la proporción G/IA y los niveles séricos de insulina 2-h PG son indicadores confiables para evaluar el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2.

Palabras clave: diabetes, predictores, resistencia a insulina hiperinsulinemia

Summary

To determine whether fasting glucose/insulin (FG/I) ratio and insulin levels 2h after 75-g oral load of glucose (IL-2h PG) are predictors for type 2 diabetes mellitus, a comparative 2 year follow-up study was conducted. Ninety-six healthy subjects 30 years of age or older, randomly selected from the general population of Durango, Mexico were included in two groups: 1) risk group: members had both baseline FG/I ratio and IL 2-h PG within the lower and upper quartile, respectively, and 2) control group, whose members had baseline FG/I ratio and IL 2-h PG within the second and third quartiles, respectively. Multivariate logistic regression was used to compute the relative risk for the development of type 2 diabetes. The family history of diabetes (RR 10.1; IC_{95%} 2.7-15.8, $p < 0.01$), glucose intolerance (RR 9.8; IC_{95%} 1.7-13.4, $p < 0.01$), abdominal obesity (RR 6.1; IC_{95%} 1.5-10.1, $p < 0.01$), and the low FG/I ratio and high IL 2-h PG (RR 3.3; IC_{95%} 1.4-8.2, $p < 0.05$) were strong predictors for type 2 diabetes. Critical values for predicting criteria of FG/I ratio and IL 2-h PG were of 4.0 y 180 μ UI/ml, respectively.

In conclusion, the measurement of FG/I ratio and IL 2-h PG is an accurate indicator for estimating the risk of developing type 2 diabetes.

Key words: Predictors, diabetes hyperinsulinemia insulin resistance

* Hospital Regional, Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación Durango. Grupo de Investigación en Diabetes y Enfermedades Crónicas, Durango.

** Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital Regional, Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación Durango. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Martha Rodríguez Morán Siqueiros 225 esq c/Castañeda 34000 Durango, Dgo., Mex. Tel (+18)13-20-14 Fax (+18) 12-8646 e-mail guerrero@omanet.com.mx

Introducción

La prevalencia de diabetes varía en las diferentes regiones del mundo y del país;¹⁻⁵ en las comunidades indígenas tradicionales no mestizas de México, con mínima influencia occidental en sus estilos de vida, la prevalencia de diabetes tipo 2 es de 0 a 3.25%,^{2,3,5} mientras en las áreas urbanas es de 9%.⁴ Al respecto, el estilo moderno de vida que promueve el sedentarismo y favorece la obesidad, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2.⁶

La resistencia a la insulina, fenómeno común en la patogénesis de varias enfermedades,⁷ precede por varios años al diagnóstico de diabetes tipo 2.⁸ La técnica ideal para medir la resistencia insulina es la pinza euglicémica,^{9,10} la cual requiere gran cooperación del paciente, tiempo, personal entrenado y recursos de laboratorio adecuados, elementos que constituyen las principales desventajas para su utilización. Considerando estas limitaciones y la necesidad de identificar en forma temprana a las personas con alteración en la homeostasis de la glucosa, se han desarrollado métodos indirectos en la medición de resistencia a la insulina, entre los cuales la determinación de la proporción glucosa/insulina de ayuno (G/IA) y de los niveles séricos de insulina 2-h postcarga oral de 75 g de glucosa (2-h PO) ha sido utilizada en estudios de población abierta.¹¹ Sin embargo, no hay estudios prospectivos que evalúen su relación con el desarrollo de diabetes tipo 2. El propósito de este estudio fue determinar si los valores bajos de la proporción G/IA y los niveles séricos elevados de insulina 2-h PG son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2 en sujetos hispano-mexicanos sanos.

Material y método

Previa aprobación del protocolo por el Comité Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social y de aceptación informada por los participantes, se llevó a cabo un estudio prospectivo que inició en marzo de 1997.

La población en estudio consistió de voluntarios sanos, de 30 o más años de edad, habitantes de la misma área geográfica estadística básica (AGEB) en la ciudad de Durango, México.

Para seleccionar la población blanco del estudio, se llevó a cabo un muestreo en dos fases. En la primera, se eligió al azar un AGEB de la ciudad de Durango; en la segunda, se seleccionaron también al azar las viviendas contenidas en el AGEB, y se visitaron las casas seleccionadas para invitar a sus habitantes, hombres y mujeres no embarazadas, a participar en el estudio.

Se realizó historia médica completa y exámenes de laboratorio (hemoglobina, leucocitos, glucosa, urea, creatinina, albúmina, potasio, y sodio). Se consideró como criterio de no inclusión la presencia de cualquier tipo de enfermedad.

Las personas incluídas se asignaron a dos grupos, el grupo A integrado por sujetos que tenían tanto la proporción G/IA como los niveles séricos de insulina 2-h PG dentro del primer y cuarto cuartil de la distribución, respectivamente. El grupo B o grupo control, se integró con personas que tuvieran la proporción G/IA y los niveles séricos de insulina 2-h PG dentro del segundo y tercer cuartil de la distribución.

Se consideró positiva la historia familiar de diabetes si uno o más familiares en primer grado (padres o hermanos) tenían diagnóstico previo de diabetes, para lo cual estuvieran recibiendo tratamiento, o en el caso de muerte de familiares en primer grado por alguna causa relacionada a la diabetes.

A través de un cuestionario estandarizado, se colectó información sobre variables demográficas. El peso y la estatura de los participantes fueron medidos con los sujetos sin calzado, para determinar el índice de masa corporal (IMC) que se expresó como la relación del peso (Kg) sobre la estatura (m) al cuadrado. Se consideró como obesidad al $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para el cálculo del índice cintura cadera (ICC) se consideró la circunferencia mínima (cm) a nivel de la cicatriz umbilical y la circunferencia máxima (cm) a nivel de los glúteos posteriormente y de la sínfisis del pubis anteriormente. Se consideró como obesidad abdominal el $ICC \geq 0.8$ en la mujer y ≥ 0.9 en el hombre.

En condiciones basales y a los dos años se tomó muestra sanguínea venosa en condiciones de 10-12 hrs. de ayuno, y 2 horas después de la ingesta de una solución de 150 ml que contenía 75g de glucosa.

Se determinaron los niveles séricos de glucosa, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos en un autoanalizador de química clínica Express 500 (Ciba Corning, Diagnostic Corp., Overling, Ohio). Los niveles de insulina fueron medidos por radioinmunoensayo (Diagnostic Products, Los Angeles, CA).

El diagnóstico de diabetes tipo 2 fue establecido de acuerdo a los criterios propuestos por el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes.¹²

Análisis estadístico. En virtud de que la distribución de la muestra fue no paramétrica, los valores se reportan como mediana (margen intercuartil) y las diferencias entre los grupos se estimaron con la prueba U de Mann-Whitney, o chi-cuadrada. El riesgo relativo (RR) del desarrollo de diabetes fue estimado a través de un modelo de regresión logística múltiple. Se consideró un intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}). Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 8.0.

Resultados

Se incluyeron 100 personas, registrándose cuatro pérdidas, por lo que terminaron los dos años de seguimiento 96 sujetos, de los cuales 24 tenían una proporción G/IA y valores de insulina 2-h PG en el

primer y cuarto cuartil de la distribución (grupo A), y que se compararon con 48 sujetos cuya proporción G/IA y valores de insulina 2h PG se distribuyeron en el segundo y tercer cuartil (grupo B). En cada uno de los grupos hubo mayor participación de mujeres, sin embargo, la distribución por género fue similar. (Cuadro I).

La historia familiar de diabetes se identificó en 30 participantes (41.7%), con un franco predominio en los sujetos del grupo A. (Cuadro I).

En condiciones basales, la mediana (margen intercuartil) de la proporción G/IA fue de 4.1(1.4) vs 17.1(3.2), $p < 0.05$ y la de los niveles de insulina 2-h PG de 198.5 (30.7) μ UI/ml vs 85.7 (28.5) μ UI/ml, $p < 0.05$ para los sujetos en los grupos A y B, respectivamente.

Se identificó intolerancia a la glucosa en 11(15.3%) sujetos, 10 (41.7%) en el grupo A; y 1(2.1%) en el grupo control, $p = 0.00005$.

Los sujetos del grupo A tuvieron valores más bajos de HDL-colesterol y más elevados de LDL-colesterol, triglicéridos e insulina de ayuno, respecto a los del grupo B. Por otro lado, la glucosa de ayuno, aun cuando fue más elevada en los sujetos del grupo A, estuvo dentro de los límites de normalidad y no mostró diferencia significativa entre los grupos. La edad, el IMC, el ICC, la actividad física y la paridad fueron similares, sin diferencia estadística significativa entre los grupos. (Cuadro I).

Cuadro I. Características basales de la población en estudio

	Grupo A n=24	Grupo B n=48
Género (M/H)	16/8	25/23
Historia familiar de diabetes (s/n)	21/3	9/39**
Actividad física (s/n)	8/16	14/34
Edad (años)*	40 (7)	40.3 (5)
Índice de masa corporal (kg/m ²)*	28.9 (4.2)	25.9 (5.2)
Índice cintura cadera*	0.9 (0.1)	0.8 (0.2)
Paridad*	2 (3)	2 (3)
Colesterol total (mg/dl)*	196 (49.5)	187 (45)
HDL-colesterol (mg/dl)*	21 (7.5)	30 (9)**
LDL-colesterol (mg/dl)*	147 (57)	95 (45.5)**
Triglicéridos (mg/dl)*	251 (82)	122 (88)**
Glucosa de ayuno (mg/dl)	95 (20.5)	90 (17.5)
Insulina de ayuno (μ UI/ml)	82.1 (25.9)	53.5 (3.4)**
Glucosa 2-h post carga (mg/dl)	110 (29.4)	95 (25.6)
Insulina 2-h post-carga (μ UY/ml)	198.5 (30.7)	85.7 (28.5)**

Grupo A. Proporción Glucosa/Insulina de ayuno y niveles de Insulina 2-h Poscarga en el 1^{ero.} y 4^{to.} cuartil.

Grupo B. Proporción Glucosa/Insulina de ayuno y niveles de Insulina 2-h Poscarga en el 2^{do.} y 3^{er.} cuartil.

* Los valores representan la mediana (margen intercuartil).

** $p < 0.01$.

Cuadro II. Características de la población con y sin diabetes mellitus tipo 2, a dos años de seguimiento

	Diabetes Mellitus tipo 2	
	Con n = 7	Sin n = 65
Género (M/H)	5/2	36/29
Historia familiar de diabetes (s/n)	7/0	23/42***
Actividad física (s/n)	0/7	22/43
Grupo A** (s/n)	6/1	18/47***
Intolerancia a la glucosa (s/n)	7/0	4/61***
Edad (años)*	42.5 (11.5)	41 (6)
Índice de masa corporal (kg/m ²)*	28.6 (1.7)	27.5 (4.3)
Índice cintura cadera*	0.97 (0.15)	0.89 (0.07)***
Paridad*	2 (4.5)	2 (3)
Colesterol total (mg/dl)*	214 (92.5)	185 (43.5)***
HDL-colesterol (mg/dl)*	27 (9)	29 (8)
LDL-colesterol (mg/dl)*	119.5 (71)	120 (60)
Triglicéridos (mg/dl)*	261.5 (182.5)	144 (141)***
Glucosa de ayuno (mg/dl)*	153.5 (55)	91 (18.5)***
Insulina de ayuno (μUI/ml)*	75.1 (12.3)	15.6 (7.2)***
Glucosa 2-h post-carga (mg/dl)*	265.5 (51.5)	99 (31)***
Insulina 2-h post-cargá (μUI/ml)*	152.1 (76.9)	51.7 (25.5)***

*Los valores expresan Mediana (rango intercuartil).

**Proporción Glucosa/Insulina de ayuno y niveles de Insulina 2-h Poscarga en el 1^o. y 4^o. cuartil.

*** $p < 0.01$.

A dos años de seguimiento siete (9.7%) personas desarrollaron diabetes (5 mujeres y 2 hombres), todos tenían historia familiar de diabetes, intolerancia a la glucosa y seis de ellos eran del grupo A. Los sujetos que desarrollaron diabetes tenían mayor obesidad abdominal y no desempeñaban ninguna actividad física. Sus niveles de triglicéridos y colesterol total, así como los niveles de insulina en ayuno y 2-h PG fueron más elevados en comparación a los sujetos que permanecieron libres de la enfermedad. (Cuadro II).

El análisis de regresión mostró que la historia familiar de diabetes (RR 10.1; IC_{95%} 2.7-15.8, $p < 0.01$), la intolerancia a la glucosa (RR 9.8; IC_{95%} 1.7-13.4, $p < 0.01$), la obesidad abdominal (RR 6.1; IC_{95%} 1.5-10.1, $p < 0.01$), los valores bajos de la proporción G/IA y elevados de insulina 2-h PG (RR 3.3; IC_{95%} 1.4-8.2, $p < 0.05$) fueron predictores del desarrollo de diabetes tipo 2.

El riesgo relativo de los valores bajos de la proporción G/IA, evaluado en forma independiente como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, fue de 3.7 (IC_{95%} 1.6-10.2, $p < 0.001$) y el de los valores elevados de Insulina 2-h PG de 3.2 (IC_{95%} 2.1-11.1, $p < 0.05$).

Los valores críticos, para considerar como predictor de diabetes tipo 2, a la proporción G/IA y a los niveles de insulina 2-h PG fueron de 4.0 y 180 μUI/ml, respectivamente.

Existe correlación inversa entre el valor de la proporción G/IA y los niveles séricos de triglicéridos ($r = -0.74$, $p < 0.001$) y LDL-colesterol ($r = -0.68$, $p < 0.01$), mientras que los valores de insulina 2-h PG muestran una relación directamente proporcional con los triglicéridos ($r = 0.81$, $p < 0.001$) y LDL-colesterol ($r = 0.78$, $p < 0.001$).

Discusión

Este estudio muestra que los valores bajos de la proporción glucosa/insulina de ayuno y los valores altos de insulina postcarga oral de 75 g de glucosa son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2 en sujetos sanos. Al respecto no hay reportes previos que evalúen esta asociación.

La relación entre resistencia a la insulina, un evento temprano en la historia natural de varias entidades, y el riesgo de desarrollo subsecuente de diabetes tipo 2 ha sido reportado en estudios pre-

vios en sujetos sanos de grupos de alto riesgo.^{7,8,13-16} Sin embargo, la medición de resistencia a la insulina requiere el uso de métodos sofisticados^{8,9,17} que implican recursos técnicos y humanos disponibles sólo en algunos centros de atención médica en el país, por lo que es necesaria su estimación a través de métodos indirectos confiables que puedan ser utilizados en población abierta.

Al respecto, y considerando que la elevación de los niveles séricos de insulina, que resulta tanto del aumento en la secreción pancreática como de la disminución de su utilización periférica, es una característica común de la resistencia a la insulina,^{7,9,16,18} la hiperinsulinemia de ayuno ha sido comúnmente utilizada como un parámetro de resistencia a la insulina.^{9,11}

La proporción G/IA refleja la respuesta fisiológica del organismo para mantener las condiciones de euglicemia en ayuno. De esta forma, los valores bajos de la proporción G/IA expresan el grado de hiperinsulinemia requerido para mantener los valores séricos de glucosa dentro de parámetros normales. Cuanto más bajo sea el valor de la proporción G/IA, en presencia de niveles séricos de glucosa dentro de lo normal, mayor será el grado de hiperinsulinemia. Esta forma de estimar la respuesta fisiológica en condiciones de ayuno tiene la ventaja de que evalúa la relación entre los niveles séricos de glucosa y los de insulina.

Por otro lado, los niveles de insulina 2-h PG permiten evaluar el estado funcional pancreático ante la carga de glucosa. En presencia de niveles séricos de glucosa 2-h PG dentro de los parámetros normales, los niveles elevados de insulina 2-h PG representan el incremento de la respuesta pancreática requerido para mantener las condiciones de euglicemia. Entre más elevada sea la hiperinsulinemia 2-h PG mayor será dicho incremento.

De esta forma, la evaluación de los sujetos sanos determinando tanto el valor de la proporción G/IA como los niveles de insulina 2-h PG será más completa y expresará de manera más fidedigna su relación con la presencia de resistencia a la insulina. En este estudio, aun cuando no se determinó la presencia de resistencia a insulina a través de técnicas directas como la pinza euglicémica, los niveles séricos de triglicéridos y LDL-colesterol, tuvieron una correlación inversa con los valores de la proporción G/IA y directa con los niveles de

insulina 2-h PG, y los sujetos con valores bajos de la proporción G/IA y niveles séricos elevados de insulina 2-h PG presentaron mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, lo que es evidencia indirecta de resistencia a la insulina. Con base en lo anterior, la determinación de los valores de la proporción G/IA y de los niveles de insulina 2-h PG parece ser un método indirecto útil para estimar de manera indirecta la presencia de resistencia a la insulina y la progresión al desarrollo de diabetes.

Si bien es cierto que el análisis de regresión logística mostró que la historia familiar de diabetes y la obesidad abdominal son potentes predictores para el desarrollo de diabetes, como se ha descrito en estudios previos,⁸⁻¹⁰ habrá que considerar la elevada prevalencia del antecedente de historia familiar de diabetes y obesidad que existe en nuestra población^{5,19-21} que no permite discriminar del todo a los sujetos que desarrollarán la enfermedad. En este estudio por ejemplo, en condiciones basales la obesidad, la obesidad abdominal y el sedentarismo, se distribuyeron de manera similar entre los sujetos de cada uno de los grupos. Al respecto, es obligado intensificar las campañas de promoción a la salud y prevención primaria dirigidas a la modificación de factores como la obesidad y el sedentarismo, pero también es obligado intensificar las campanas de detección oportuna de los sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad. En este contexto, la determinación de los valores de la proporción G/IA en forma aislada constituye un predictor útil en la evaluación del riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, con las ventajas de que se puede utilizar en estudios de población, que no requiere mayor colaboración del sujeto más que la de mantener la condición de ayuno y que permite identificar, independientemente de otros factores, el grado de hiperinsulinemia requerido para mantener la euglicemia. Aquellos sujetos en los que se detectaran valores bajos de la proporción G/IA deberían de someterse a curva de tolerancia a la glucosa para determinar la presencia de resistencia a la insulina (de acuerdo a los criterios indirectos que se mencionan en este trabajo), de intolerancia a la glucosa o de diabetes, para establecer las acciones preventivas o terapéuticas necesarias.

La presencia de otros indicadores de resistencia a la insulina en los sujetos en el grupo A (niveles séricos elevados de triglicéridos y LDL-colesterol)

y la evidencia mostrada en este estudio, por primera vez, de que los valores bajos de la proporción G/IA y elevados de insulina 2-h PG son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2, son elementos que apoyan el valor diagnóstico de este método indirecto en la estimación de resistencia a la insulina y consecuentemente, para establecer intervenciones preventivas o terapéuticas oportunas.

El tamaño de la muestra y el periodo de seguimiento constituyen las principales limitaciones de este estudio; sin embargo, ante los resultados obtenidos en los primeros dos años de seguimiento, se iniciaron medidas de intervención para modificar los factores de riesgo asociados a resistencia a la insulina que se detectaron en la población. La evaluación de esta intervención requerirá tanto de un mayor número de participantes como de un mayor período de seguimiento. Por otro lado, será igualmente necesario, evaluar la sensibilidad y especificidad de la proporción G/IA y de los niveles de insulina 2-h PG, considerando como estándar de oro la técnica con pinza euglicémica.

En conclusión, teniendo en cuenta que los defectos en el metabolismo de la glucosa pueden ser detectados de manera oportuna, incluso antes del desarrollo de hiperglucemia,^{8,15} es necesario intensificar los esfuerzos para identificar a los sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes, con relación a lo cual, la proporción glucosa/insulina de ayuno y el nivel de insulina 2-h PG constituyen un método indirecto y confiable.

Agradecimientos: los autores expresan su agradecimiento a Liliana Sarellano-Rios, Patricia López-Cisneros, Ileana Villanueva-Hernández y Héctor Miguel Isais-Rodríguez por su asistencia técnica. Este estudio fue parcialmente financiado por Bayer Diagnostic División de México.

Referencias

1. **King H, Rewers M.** Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes* 1993;16:157-177.
2. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Sandoval Herrera F.** Prevalence of NIDDM in indigenous communities of Durango, Mexico. *Diabetes Care* 1996;19:547-548.
3. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Sandoval Herrera F.** Low prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in indigenous communities of Durango, Mexico. *Arch Med Res* 1997;28:137-140.
4. **Guerrero Romero JF, Rodríguez Morán M, Sandoval Herrera F.** Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente en la población rural de Durango, México. *Rev Panam Salud Public/Pan Am J Public Health* 1997;2:386-391.
5. **Tapia Conyer R.** Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Secretaría de Salud, México;1993:25-28.
6. **Weir G.** Which comes first in non-insulin-dependent diabetes mellitus: insulin resistance or beta-cell failure? Both come first. *JAMA* 1995;273:1878-1879.
7. **Reaven RM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
8. **Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn R.** Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-years follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-929.
9. **Epstein FH.** Insulin resistance. Mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-948.
10. **Keen H.** Insulin resistance and the prevention of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;331:1226-1227.
11. **Mino D, Wachter N, Amato D, Burbano G, Fosenca ME, Revilla C, Gordon F, Lifshitz A.** Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1996;14:1189-1193.
12. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 1):S5-519.
13. **Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley J, Ravussin E, Knowler WC, Bennett P, Bogardus C.** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:1988-1992.
14. **González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Cardona-Muñoz EG, Lifshitz A, Quiñonez-Galvan A.** Metabolic profile and insulin sensitivity in healthy young Mexicans with strong family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the paternal branch. *Arch Med Res* 1997;28:421-424.
15. **Taylor SI, Accili D, Imai Y.** Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM?. *Diabetes* 1994;43:735-739.
16. **Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchel B, Patterson J.** Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N Engl J Med* 1988;319:1297-1301.
17. **Dowse G, Zimmet P, Collin V.** Insulin levels and the natural history of glucose intolerance in Naurans. *Diabetes* 1996;45:1367-1372.
18. **Chaiken RL, Banerji MA, Huey H, Levobitz HE.** Do blacks with NIDDM have an insulin-resistance syndrome?. *Diabetes* 1993;42:444-449.
19. **Casano P, Rosner B, Vokonas P, Weiss S.** Obesity and body fat distribution in relation to the incidence on Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1992;136: 1474-1486.
20. **Guerrero Romero JF, Rodríguez Morán M, Lazcano Burciaga G, Arellano Rojas T, Carrillo Soto VM, Solís Morales H.** Prevalencia y factores de riesgo asociados a complicaciones vasculares en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. *Rev Invest Med IMSS* 1997;2:19-23.
21. **Rodríguez Morán M, Guerrero Romero F.** Estudio comparativo de pacientes con diabetes tipo 2, habitantes de comunidades urbanas y rurales. *Rev Med IMSS* 1998;36:191-197.